

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 97

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

DANS LES COLLECTIVITÉS DE NOURRISSONS

EMPLOI DE L'ANATOXINE

(Deux ans d'observations)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 24 janvier 1930

PAR

Jean-Étienne-Paul ESTRADÈRE

EXTERNE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE D'HONNEUR DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

LAURÉAT DES HÔPITAUX (1927-1929)

DIPLÔME DE MÉDECIN COLONIAL

Né à **TALENCE** (Gironde), le 19 février 1900.

Examineurs de la Thèse	{	MM. G. DUBREUIL, professeur..	Président.
		ROCHER, professeur	Juges.
		LOUBAT, agrégé.....	
		AUBERTIN, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3 PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1929-1930. — N° 97

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

DANS LES COLLECTIVITÉS DE NOURRISSONS

EMPLOI DE L'ANATOXINE

(Deux ans d'observations)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 24 janvier 1930

PAR

Jean-Étienne-Paul ESTRADÈRE

EXTERNE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE D'HONNEUR DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

LAURÉAT DES HÔPITAUX (1927-1929)

DIPLÔME DE MÉDECIN COLONIAL

Né à **TALENCE** (Gironde), le 19 février 1900.

Examineurs de la Thèse	{	MM. G. DUBREUIL, professeur ..	Président.
		ROCHER, professeur	{ Juges.
		LOUBAT, agrégé	
		AUBERTIN, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET

3 PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	MAURIAC.
Clinique chirurgicale.....	GHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGES.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. co oniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. DELAUNAY (Physiologie). MICHELEAU, LEURET, DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	JEANNENEY.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	GREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	N.	id.....	N.
id.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	PIÉCHAUD.	Pharmacie.....	GOLSE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Puériculture.....	N.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Accouchements.....	PERY.	Pharmacie chimique.....	GOLSE.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. MM. N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR J. ESTRADÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR H. ESTRADÈRE

Ancien interne des Hôpitaux de Bordeaux.

A MA MÈRE

A MA SOEUR

A MON ONCLE

LE DOCTEUR G. ESTRADÈRE

Médecin consultant à Bagnères-de-Luchon.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT

Qui me firent l'honneur de me confier leur présidence.

A MÈS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PICQUÉ (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHELEAU (1923-1924-1927).

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT (1924).

MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGER (1924).

MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉGOUIN (1925-1926).

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHER (1926).

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN (1928).

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABADIE (1928).

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAU (1929).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAPIN (1925-1926).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT (1929).

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARBONNEL, chirurgien des hôpitaux (1925).

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ, médecin des hôpitaux (1927-1928).

MONSIEUR LE DOCTEUR MASSÉ, chirurgien des hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR LESCALES, médecin résidant de Saint-André (1928-1929).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur de chimie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Bordeaux.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCAZ

*Médecin de l'Hôpital des Enfants,
Médecin-chef de la Maison maternelle des Hospices de Bordeaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DUBREUIL

*Professeur d'anatomie générale et d'histologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

Vous avez daigné, mon cher Maître, conduire mes premiers pas dans la vie médicale. Vos conseils, vos directives furent toujours pour moi les meilleurs encouragements de ma vie d'étudiant. Votre présidence à cette thèse augmente encore ma dette de reconnaissance, qui ne peut avoir d'égale que cette admiration qui s'impose à tous ceux qui ont le grand bonheur de vous connaître.

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

DANS LES COLLECTIVITÉS DE NOURRISSONS

EMPLOI DE L'ANATOXINE

DEUX ANS D'OBSERVATIONS

INTRODUCTION

Le nouveau-né est réfractaire à la diphtérie comme à bien d'autres infections. Mais cette immunité naturelle n'est que transitoire et disparaît quelques semaines après la naissance pour faire place à une réceptivité aussi grande que celle de l'adulte ou de l'enfant. La diphtérie du nourrisson, qui se propage sous une forme épidémique dans les agglomérations, se présente avec une allure bien spéciale; bénigne quelquefois, elle est souvent grave et même mortelle.

Cette maladie peut être évitée dans les collectivités d'adultes et d'enfants grâce à la vaccination par l'anatoxine diphtérique de Ramon qui est, à l'heure actuelle, le procédé de choix. Mais ce procédé est inactif et sans effet chez les nourrissons.

Quels sont donc les moyens prophylactiques à employer pour éviter l'installation et la propagation de la diphtérie dans les collectivités de nourrissons? Les mesures prophylactiques ordinairement employées sont-elles suffisantes pour enrayer la propagation de la diphtérie dans ces collectivités? Nous ne

le pensons pas. C'est pourquoi nous avons essayé de diminuer les causes de contagion chez les nourrissons en immunisant les mères ou les femmes enceintes.

Les résultats exposés proviennent d'une expérimentation de deux ans effectuée à la Maison maternelle de Cholet. Cette Maison maternelle, administrée par les hospices civils de Bordeaux, est une œuvre de protection de la première enfance. Les nourrissons et leurs mères y demeurent pendant un an ou quatorze mois. On conçoit le très grand avantage de ce choix qui nous a permis de surveiller longtemps les mères et les nourrissons et de dépister, d'une manière systématique, les formes frustes de diphtérie.

Notre maître, M. le docteur Rocaz, nous a inspiré le sujet de ce travail alors que nous remplissions les fonctions d'interne à la Maison maternelle de Cholet; il a bien voulu nous faire profiter de sa grande expérience clinique, et, par ses conseils paternels, il a su surtout nous faire aimer ses chers petits, pour lesquels il ne ménage ni son temps, ni son cœur. Qu'il veuille bien recevoir ici nos remerciements et l'expression de notre respectueuse gratitude.

HISTORIQUE

Rappelons simplement les principales dates et les principaux faits qui ont permis de réaliser l'immunisation antidiphtérique.

Après Bretonneau et Trousseau, le médecin connaît la diphtérie et presque toutes ses modalités, mais il est impuissant à la vaincre. Quelques succès sont réalisés dans le traitement du croup par la trachéotomie ; mais l'angine maligne reste encore très meurtrière malgré quelques médications barbares utilisées. Les vomitifs, les saignées, les purgations, la diète constituent les traitements généraux ; les acides, le nitrate d'argent sont très employés comme traitements locaux et même les cautérisations par le fer rouge.

Ce n'est qu'en 1883 que commence une période bactériologique très active qui, en dix ans, permet de réaliser une immunisation passive. Klebs découvre le bacille diphtérique dans les fausses membranes. Lœffler le cultive, mais ne peut démontrer sa spécificité. Cette dernière est mise en évidence par Roux et Yersin qui, en 1887, isolent la toxine diphtérique et peuvent, avec elle, reproduire expérimentalement des paralysies typiques. Behring et Kitasato (1890), en découvrant l'antitoxine, mettent en relief les propriétés curatives du sérum des animaux vaccinés contre la diphtérie. Mais c'est Roux qui, le premier, en 1894, avec Martin et Chaillou, prélève le sérum des chevaux préparés, l'injecte à des enfants atteints de diphtérie, et constate que le sérum agit efficacement et spécifiquement contre cette redoutable maladie.

C'est alors que, se basant sur 300 observations, Roux, la même année, au Congrès de Budapest, établit la valeur théra-

peutique de son sérum antidiphtérique : valeur incontestée, même de nos jours, où le sérum antidiphtérique de Roux est toujours à la base du traitement de la diphtérie. Après la découverte de ce sérum, la mortalité globale, de 35 p. 100 est abaissée à 16 p. 100 (statistiques de Bayeux portant sur plus de 230.000 cas). Cependant, ces heureux résultats ne ralentissent pas les recherches; la pathologie ouvre un nouveau chapitre aux diphtéries larvées, aux diphtéries bactériologiques, aux formes pseudo-diphtériques; on précise la pathogénie, enfin on substitue dans le traitement du croup le tubage à la trachéotomie.

Mais cette immunisation passive réalisée par la sérothérapie, malgré tous ses avantages, est encore imparfaite; elle est, en effet, une immunisation passagère à laquelle 16 p. 100 des sujets sont réfractaires. Au point de vue prophylactique, le sérum est donc insuffisant; c'est pourquoi les recherches prennent une nouvelle orientation, tendant à créer chez l'homme une immunisation rigoureuse, durable, non plus *passive* mais *active*.

Dzierzowsky démontre, en 1902, que l'on peut élever le pouvoir antitoxique du sérum par de petites injections répétées de toxine diphtérique (auto-observation) ou même par des applications au niveau de la muqueuse nasale de tampons imbibés de cette toxine. Boldireff confirme ces résultats. Théobald Smith tente d'immuniser les cobayes par des mélanges de toxine antitoxine neutre, ou hyper, ou hypo neutralisés, il arrive ainsi à développer un état d'immunité qui dure trois mois environ. Südmersen et A.-T. Glenny montrent, en 1911, que le mélange toxine-antitoxine donne une immunité plus grande chez le cobaye que la toxine seule à petite dose. En 1913, le médecin viennois Schick découvre la diphtérino-réaction, à laquelle on a donné son nom et qui permet de distinguer les sujets réceptifs et les sujets réfractaires à la diphtérie; elle permet aussi de contrôler les résultats d'une vaccination antidiphtérique. Enfin, la même année, au Congrès international de Wiesbaden, Behring fait une première communication sur l'immunisation antidiphtérique chez l'homme par un mélange toxine-antitoxine.

De 1913 à 1921 inclus, dans tous les pays, on cherche un vaccin antidiphtérique, on multiplie les méthodes et les mélanges. En Amérique, W. Park, Zingher et Sérota emploient un mélange toxine-antitoxine très légèrement hyponéutralisé. En Hollande, Görter, Ten Bokkel et Aldershoff préfèrent la méthode de Behring; en Belgique, Henseval, la méthode américaine; en République Argentine, Bachmann, La Barrera se servent d'un mélange légèrement hypertoxique; aux États-Unis Julius Blum, en Allemagne Bierber, utilisent les mélanges neutres; enfin, en France, Jules Renaut et P.-P. Lévy, les mélanges toxine-antitoxine fortement hypernéutralisés.

En 1922, malgré toutes ces méthodes d'immunisation, il est très délicat d'en choisir une, car si elles offrent des avantages, elles présentent souvent de réels dangers. On attendait donc à cette époque un vaccin efficace, stable, inoffensif. Tout le mérite d'avoir trouvé le vaccin possédant ces qualités revient à Ramon, de l'Institut Pasteur, qui découvrit, en 1923, l'anatoxine diphtérique et réalisa avec elle l'immunisation active antidiphtérique sans danger.

DIFFÉRENTES MÉTHODES D'IMMUNISATION

Nous n'exposerons très rapidement que les principales méthodes d'immunisation, laissant volontairement de côté certaines méthodes extrêmement dangereuses du fait même de la manipulation de toxine ou de bacilles (Petrusky).

Méthode de Behring.

En 1913, Behring expose, le premier, une méthode de vaccination chez l'homme. Il propose des mélanges de toxine plus ou moins neutralisée par l'antitoxine. Il désigne ces mélanges par des initiales : MMI, MI, MVI au début, puis ensuite TAVI et TAVII-MI est le plus actif (1 cc. est la dose mortelle minima pour un cobaye de 250 grammes). Les injections de ce mélange se font à petites doses sous la peau, dans le derme ou dans le muscle ; mais pour vacciner, il faut, par une série de petites injections (doses probatoires), tâter la sensibilité des sujets ; on détermine ainsi, par ces injections probatoires, les doses de vaccin à employer (doses immunisantes). Cette méthode donne de bons résultats. Görter et Ten Bokkel publient les suivants (1920) : « Sur 271 enfants de 6 à 12 ans, à réaction de Schick positive, qu'ils ont vaccinés avec du TAVII de Behring, ils ont constaté qu'après la vaccination, la réaction est restée positive chez 40 enfants, douteuse chez 49 et qu'elle est devenue négative chez 138 enfants. Ils ont remarqué que l'antitoxine ne commence à apparaître qu'après trois semaines, et qu'elle disparaît après un an et demi ou deux ans. » A Strasbourg, Röhmer et R. Lévy, en 1921, chez les nourrissons, constatent, après le

cinquième mois, une augmentation du pouvoir antitoxique du sérum dans 82,6 p. 100 des cas.

Il est certain que la méthode de Behring provoque une augmentation du pouvoir antitoxique du sérum des individus vaccinés. Cette augmentation se produit entre le vingt-troisième et le vingt-septième jour après la vaccination. Cependant, le vaccin de Behring, malgré ses résultats encourageants, ne s'est pas généralisé, la cause en est dans la complexité de son emploi. La vaccination est impossible pour le médecin qui n'a pas reçu une instruction spéciale très étendue à ce sujet; comment ferait-il sans cela pour apprécier la série d'injections probatoires qui doit lui permettre de connaître la dose définitive de vaccin à employer? Behring lui-même comprit si bien ces difficultés qu'il ne permit qu'à ses élèves directs de se servir de sa méthode.

Méthode américaine.

Cette méthode est employée et défendue par Park et Zingher. Ces auteurs font un mélange soigneusement titré de toxine-antitoxine très légèrement hyponeutralisé, c'est-à-dire contenant un léger excès de toxine. Park et Zingher se basent sur la réaction de Schick pour vacciner, et ne vaccinent que les adultes qui présentent une réaction de Schick positive. Ils contrôlent l'effet de leur vaccin par la disparition de la réaction de Schick positive, mais ils vaccinent systématiquement tous les enfants âgés de 6 mois à 5 ans. « Pour le préparer (le vaccin), on se sert d'une toxine stabilisée à la glacière, très forte, dont la dose minima, mortelle pour le cobaye, est entre 0 cc. 002 et 0 cc. 007; l'antitoxine est un sérum antidiphthérique titrant 1.200 à 1.500 unités antitoxiques au centimètre cube. Le mélange contient trois doses $L + (1)$ pour 3,5 unités antitoxiques par centimètre cube; 5 cc. de ce mélange doivent provoquer une induration locale et une paralysie tardive chez le

(1) Nous rappellerons que $L +$ représente la quantité de toxine qui, mélangée à une unité antitoxique et injectée sous la peau d'un cobaye de 250 grammes, amène la mort de cet animal en quatre jours.

cobaye, mais ne pas causer la mort rapide. » On fait trois injections de 1 cc. à une semaine d'intervalle. Il existe après ces injections quelques réactions locales ou même générales, constatées surtout chez l'adulte ou chez le grand enfant. L'immunité ne s'établit que deux à six mois et quelquefois davantage après la dernière injection.

Cette méthode américaine s'est répandue rapidement sur le nouveau continent; plus d'un million de vaccinations furent pratiquées; mais malgré les efforts de Zingher et les belles statistiques de Park, Schröder, Silbury, Blan, Julius Blum et Byard (plus de 80 et même 90 p. 100 des réactions de Schick positives deviennent négatives), cette méthode américaine eut très peu de partisans en Europe et même en France. On lui reproche d'être dangereuse à cause de la toxicité du mélange; la préparation du vaccin est aussi extrêmement longue et difficile, elle nécessite une organisation spéciale et une technique très rigoureuse. Les Américains sont arrivés, avec elle, à faire baisser la mortalité dans les grands centres comme New-York, Baltimore, Philadelphie; cependant, eux aussi, ont eu à regretter sa toxicité: c'est ainsi qu'au Texas, par suite de l'emploi d'un mélange mal préparé, il y eut 40 cas d'intoxication grave et 5 décès. On signale aussi des accidents dans le Massachusetts; en Belgique, 1 cas de mort; à Vienne, 6 cas mortels; enfin, en Australie, récemment, 12 cas de mort.

La méthode américaine, comme la méthode de Behring, malgré ses résultats, ne peut être employée pratiquement, car si elle relève le pouvoir antitoxique du sérum sanguin, elle demeure encore une méthode d'exception, à cause de ses dangers.

Mélanges hyperneutralisés et neutralisés. — Pour supprimer ces inconvénients, Löwenstein établit en 1921 un mélange toxine-antitoxine à notable excès d'antitoxine. En France, Renaüt et P.-P. Lévy préparent un vaccin T. A. avec une toxine diphtérique préparée à l'Institut Pasteur et stabilisée à la glacière, et comme antitoxine, ils se servent du sérum antidiphtérique. Avec ce vaccin hyperneutralisé, Renaüt et P.-P. Lévy obtiennent 80

à 90 p. 100 d'immunisations après trois injections, résultats contrôlés par la réaction de Schick ; mais il faut encore trois à six mois pour avoir une immunité durable. La supériorité réelle de ce vaccin est d'être sans danger, à cause de son hyperneutralisation.

Enfin, les mélanges exactement neutralisés sont employés en France par Rohmer et René Lévy. Les résultats ne sont pas supérieurs à ceux donnés par les autres méthodes.

En résumé, toutes ces méthodes présentent des difficultés techniques, la préparation des mélanges doit être le plus souvent extemporanée. Elles sont réalisables à l'hôpital, mais en clientèle il n'en est plus de même ! Sauf pour les mélanges hyperneutralisés, que d'accidents une erreur de préparation peut causer, et l'instabilité même des mélanges ne doit-elle pas donner quelques craintes aux médecins ? Dans ceux-ci, les protéines sériques d'origine équine « sensibilisent » aussi les sujets vaccinés et les préparent à des accidents lors d'injections ultérieures de sérum équin. Enfin, et c'est le plus fort des arguments, il faut plus de cinq ou six mois en moyenne pour réaliser l'immunité, et dans 80 p. 100 des cas seulement.

Heureusement qu'en 1923, les remarquables travaux de G. Ramon aboutirent à la découverte de l'anatoxine diphtérique. L'emploi de cette dernière annule toutes ces méthodes qui ne présentent plus qu'un intérêt historique.

Anatoxine diphtérique.

L'expérience montre que sous l'influence de petites doses de toxine diphtérique, il se forme dans l'organisme une substance très active, antagoniste de cette toxine et capable de neutraliser ses effets : c'est l'antitoxine. L'expérience montre aussi que l'immunité antidiphtérique est fonction de l'antitoxine spécifique. Il existe donc dans la toxine diphtérique deux pouvoirs : un pouvoir toxique et un pouvoir antigène. Neutraliser, anéantir ce pouvoir toxique de la toxine et conserver intégralement le pouvoir antigène, tel est le but vers lequel tendent les recherches depuis la découverte de la toxine diphtérique.

Beaucoup d'auteurs firent appel aux agents physiques (lumière, chaleur) et chimiques (trichlorure d'iode, solution iodo-iodurée, formol, etc.), mais en atténuant le pouvoir toxique de la toxine, ils atténuent aussi le pouvoir antigène, le pouvoir immunisant. Il fallait donc un contrôle certain, capable d'indiquer le moment où l'atténuation de la toxine, ayant détruit le pouvoir toxique, commençait à atteindre le pouvoir immunisant. Ce contrôle, réalisé par la méthode de floculation, est le point capital des recherches de Ramon, c'est grâce à lui qu'il put réaliser son vaccin antidiphtérique : l'anatoxine.

En opérant sur des mélanges toxine-antitoxine, Ramon montre que le pouvoir antigène d'une toxine ne dépend pas de son pouvoir toxique, qu'il est indépendant de lui et que ce pouvoir antigène va de pair avec le pouvoir floculant. « Dans ces conditions, dit-il, une toxine qui aura sous des influences diverses perdu en partie ou même en totalité son pouvoir nocif, mais qui aura gardé sa valeur floculante vis-à-vis de l'antitoxine, devra avoir aussi conservé ses propriétés immunisantes. » Donc, une toxine qui flocule conserve son pouvoir antigène, son pouvoir immunisant.

Pour obtenir la réaction de floculation, on mélange dans des tubes à essais « le même volume de toxine diphtérique récemment filtrée, avec des quantités décroissantes d'un sérum antidiphtérique fraîchement recueilli ». Après agitation des tubes, on constate une opalescence qui se transforme bientôt en flocculat. Cependant, dans l'un des tubes, la floculation apparaît plus précocement. Cette « floculation initiale » a une signification particulière; elle montre que, dans ce tube, toxine et sérum se sont « mutuellement saturés ». Ce qui est prouvé par l'inoculation au cobaye qui reste indemne, même après injection de fortes doses de ce mélange. Toxine et antitoxine sont donc exactement neutralisées et le témoin de cette neutralisation n'est autre que cette réaction de floculation. On voit facilement aussi que cette réaction de floculation peut permettre d'apprécier et de titrer même la toxine d'une part, et les propriétés antitoxiques des sérums d'autre part.

Si on ajoute à une toxine diphtérique un peu de formol, on constate que cette toxine conserve le même pouvoir flocculant qu'elle avait sans addition de formol ; mais on voit aussi, qu'injectée au cobaye, cette toxine a perdu plus ou moins de sa nocivité.

Ramon ajoute à 1 litre de toxine diphtérique 4 cc. de la solution commerciale d'aldéhyde formique. Pour accroître l'action du formol, il laisse pendant un mois cette toxine à la température de 38-40 degrés. Cette toxine formolée ainsi traitée floccule en présence de la même quantité d'antitoxine que la toxine originelle. Ramon lui a donné le nom d'*anatoxine*.

Si on injecte au cobaye quelques centimètres cubes de cette solution ainsi préparée, on constate que cet animal ne présente aucun signe d'intoxication diphtérique, alors que 1/700 de cc. de la même toxine diphtérique non formolée suffisait pour le tuer en quelques heures. Ce produit est donc d'une innocuité parfaite, il est *anatoxique*.

De plus, si on inocule à plusieurs cobayes ce dérivé inoffensif de la toxine diphtérique, et si, au bout de trois ou quatre semaines, on éprouve ces animaux avec des doses plusieurs fois mortelles de toxine diphtérique, on constate qu'ils supportent sans aucun trouble ces injections et demeurent indemnes. L'*anatoxine* les a immunisés contre la toxine diphtérique.

Si on fait, enfin, des injections d'*anatoxine* à des chevaux neufs, on constate quelques jours après, dans le sérum, la présence d'antitoxine diphtérique, parfois en quantité considérable. L'*anatoxine* a donc conservé le pouvoir antigène de la toxine originelle.

« C'est à ce dérivé, dit Ramon, de la toxine diphtérique qui possède toute la valeur flocculante de la toxine d'où il est issu, qui se montre d'une parfaite innocuité vis-à-vis de l'animal d'expérience, et qui, enfin, est capable d'engendrer et l'immunité et la production d'antitoxine spécifique, qu'a été donné le nom d'*anatoxine*. »

A côté de ces qualités fondamentales : innocuité absolue et

valeur antigène intrinsèque, l'anatoxine en possède d'autres qui font d'elle un corps nouveau.

L'anatoxine résiste au chauffage. Une toxine diphtérique chauffée à 65-70 degrés centigrades perd sa toxicité; son pouvoir flocculant est très irrégulier en présence d'antitoxine, son pouvoir immunisant est très touché, puisque, d'après Erlich lui-même, elle ne peut instaurer qu'un « fondement d'immunité ». Une anatoxine chauffée à 65-70 degrés centigrades garde les mêmes propriétés d'innocuité, de flocculation (avec un léger retard) et d'immunisation. (Pour les atteindre, il faut atteindre au moins 75 degrés centigrades.) Cette résistance au chauffage est très importante; elle permet, si l'on craint des contaminations, de les éviter en recourant à la tyndallisation à la température de 65-70 degrés centigrades. (Le docteur Loiseau, d'après Ramon, utilisant comparative-ment l'anatoxine chauffée et l'anatoxine non chauffée chez l'homme, a obtenu le même pourcentage de réactions de Schick négatives.)

L'anatoxine est un produit stable. Les minutieuses expériences de Ramon démontrent, d'une manière irréfutable, que, malgré des conditions plus ou moins défavorables, l'anatoxine diphtérique conserve, pendant des années, et son innocuité et sa valeur antigène.

A côté de ces qualités : valeur immunisante, innocuité, résistance au chauffage et stabilité, l'anatoxine a l'avantage d'être un produit exactement titré. Grâce à la flocculation, on peut doser son pouvoir immunisant en unités antigéniques. Alors que les autres procédés d'immunisation sont évalués biologiquement en fonction de la toxicité de la toxine, par les inoculations aux cobayes (choses très variables), l'anatoxine, elle, est dosée par un phénomène physique constant et contrôlable *in vitro*.

Employée chez l'homme, l'anatoxine a donné des résultats non encore obtenus par les autres méthodes d'immunisation antidiphtérique. D'après L. Martin, G. Loiseau et A. Lafaille, l'immunisation préventive en milieu sain par l'anatoxine donne

de 88 à 90 p. 100 de sujets immunisés après deux injections et de 97 à 100 p. 100 après trois injections.

L'anatoxine est donc le vaccin de choix. Chez le nourrisson, les résultats obtenus par ce dernier sont nuls ou inconstants, malgré des procédés d'association plus ou moins complexes. Chez l'enfant, il faut vacciner de 1 à 10 ans pour ne pas avoir de réaction. Après 6 ans, les réactions sont fréquentes, mais restent, dans la très grande majorité des cas, localisées au point d'inoculation. Il faut, chez l'homme comme chez l'enfant, trois injections d'anatoxine pour immuniser sûrement, et l'immunité s'établit au bout de six semaines alors qu'avec les procédés anciens six mois étaient nécessaires.

Les autres procédés d'immunisation ont tous, à leur actif, quelques accidents ; depuis sa découverte, l'anatoxine de Ramon n'a jamais causé le moindre accident chez l'homme ou chez l'animal.

Sécurité, rapidité, efficacité, tels sont les avantages de l'anatoxine sur tous les autres mélanges et c'est pourquoi cette nouvelle vaccination s'est si rapidement répandue dans tous les pays.

Quelle est la durée de l'immunité due à l'anatoxine ? Est-elle aussi longue que celle donnée par les procédés anciens ? On ne peut encore répondre d'une manière formelle. Les premières vaccinations ne datent que de 1924, et à cette époque on ne vaccinait que par une ou deux injections d'anatoxine. A l'heure actuelle, on peut cependant affirmer que l'immunité donnée par l'anatoxine dure plus d'un an ; et même certains auteurs, contrôlant par la réaction de Schick, ont pu établir que certains sujets, après deux, trois et même quatre ans, étaient encore réfractaires à l'intoxication diphtérique.

LA DIPHTÉRIE DU NOURRISSON

La diphtérie du nourrisson est très rarement une angine à fausses membranes ; elle se présente le plus souvent d'une manière insidieuse et sournoise ; c'est une diphtérie larvée, clandestine ou occulte, et c'est dans le nez, beaucoup plus que dans la gorge qu'il faut la rechercher.

La diphtérie du nourrisson est une diphtérie nasale se manifestant par un coryza. Le début est si fruste qu'on ne peut arriver à le préciser certainement. En général, on constate un écoulement nasal qui n'attire l'attention que parce qu'il est durable, que « le nez coule tout le temps », disent les mères. On constate aussi une gêne de la succion, ainsi qu'une gêne de la respiration ; ces phénomènes sont dus à l'obstruction nasale.

Cependant, il arrive que l'on constate quelquefois, sous une narine, une petite érosion plane, semi-lunaire, mais cette érosion n'est pas spécifique ; on la rencontre dans beaucoup de coryzas, en particulier dans le coryza syphilitique et même dans la rhinite scrofuleuse de l'orifice externe des narines.

Les caractères de l'écoulement, l'unilatéralité de la sécrétion muco-purulente ou purulente, les épistaxis, qui pour certains ont une grosse valeur diagnostique, ne peuvent, pas plus que les lésions associées du cavum et des narines, assurer le diagnostic de coryza diphtérique.

Bien plus, il n'existe presque jamais dans le coryza diphtérique d'adénopathie ; les fausses membranes sont très rares, même dans le nez, et peuvent être dues soit aux streptocoques, soit aux pneumocoques. Il n'existe pas de signes fonctionnels certains ; l'occlusion de la narine ne peut être, en effet, consi-

dérée comme un signe en faveur du coryza diphtérique. Enfin, pas de signes généraux; quelquefois, cependant, une très légère élévation thermique.

Voici, dans son extrême banalité, le tableau de la diphtérie nasale du nourrisson; en résumé, c'est un coryza sans caractère pathognomonique. C'est pourtant à cette période qu'il faut faire le diagnostic; aussi, l'examen bactériologique est-il indispensable pour reconnaître la présence du bacille de Loeffler.

L'évolution du coryza diphtérique livré à lui-même, sans traitement, peut se faire vers la guérison; ce n'est alors qu'un épisode diphtérique fugace disparaissant en quelques jours, sans récurrence et sans séquelle. Ce n'est, pour ainsi dire, pas une maladie; la guérison est spontanée et n'entrave en rien la croissance du nourrisson qui est plutôt un porteur de germes.

Mais la diphtérie du nourrisson évolue souvent vers les complications. Chez le nouveau-né, elle peut envahir la conjonctive, l'ombilic non cicatrisé, les plis cutanés, et en particulier celui qui joint le pavillon de l'oreille au cuir chevelu: le sillon céphalo-auriculaire. Cette diphtérie du nouveau-né est une diphtérie sans fausse membrane, ayant l'aspect de plaques muqueuses. Chez l'enfant plus âgé, elle peut se localiser à la gorge sous forme d'angine pseudo-membraneuse; elle est très rare, on en compte 10 cas, dans la littérature, au-dessous de 5 mois. Enfin, la diphtérie, dans sa forme extensive, peut envahir l'oreille moyenne et provoquer une otite moyenne diphtérique ou, encore, et c'est une des plus graves complications, envahir les poumons sous la forme de broncho-pneumonie, presque toujours fatale.

Il existe, de plus, des complications d'ordre toxique; c'est ainsi qu'on peut observer chez le nourrisson une paralysie du voile du palais, difficile à mettre en évidence. Ce syndrome toxique peut se terminer par la mort subite.

Le coryza diphtérique du nourrisson peut aussi se compliquer d'accidents de dénutrition: vomissements, signes de déshydratation. Quelquefois la mort est rapide, en deux ou trois jours, et termine cet état cholériforme caractérisé par de l'algidité péri-

phérique, de la somnolence et un facies toxique; mais quelquefois encore elle est plus lente (deux, trois semaines) et met fin à un état d'hypothrepsie, avec ou sans diarrhée, ou même d'athrepsie. Cette athrepsie se rencontre surtout dans les diphtéries nasales récidivantes et chroniques des grands nourrissons.

Enfin, pour terminer les complications de la diphtérie du nourrisson, il faut insister sur la broncho-pneumonie qui, quoique n'étant pas spéciale à la diphtérie, n'en est pas moins une surinfection sur un terrain déjà débilité, en état de moindre résistance, et c'est pourquoi elle est aussi meurtrière pour le diphtérique que pour le rougeoleux. Les signes de cette broncho-pneumonie post-diphtérique peuvent être très frustes, à peine quelques petits râles muqueux en foyer unique ou multiple, une température de 38 degrés, pas de dyspnée, mais presque toujours elle est un arrêt de mort pour le nourrisson.

On vient de voir qu'on ne peut cliniquement diagnostiquer un coryza diphtérique; il est donc indispensable, pour certifier ce diagnostic, de faire un ensemencement du rhino-pharynx et de rechercher le bacille de Loeffler. Mais ici encore le diagnostic bactériologique n'est pas sans cause d'erreur, car il est difficile de différencier le bacille de la diphtérie des bacilles pseudo-diphtériques (bacilles d'Hoffmann et cutis commune); aussi, malgré des ensemencements sur sérum coagulé et sur milieu horizon de Costa Troisier et Dauvergnés (pouvoir hémolytique), faut-il souvent avoir recours à l'inoculation.

Le pronostic de la diphtérie du nourrisson comme du nouveau-né doit être réservé; il faut toujours penser aux complications possibles : hypothrepsie, athrepsie, broncho-pneumonie. L'infection diphtérique crée chez le nourrisson un terrain de moindre résistance où les infections secondes font les plus grands ravages : c'est un facteur de gravité des maladies du nourrisson.

Le traitement est sérothérapique (sérum de Roux ou mieux sérum purifié, 50 cc.). Pansements aseptiques sur les ulcérations ou mieux pansements au sérum.

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE DU NOURRISSON DANS LES COLLECTIVITÉS

Il est classique de dire que la diphtérie est rare chez le nourrisson. Cette assertion est juste si, par diphtérie, on entend l'angine pseudo-membraneuse et le croup, mais elle est inexacte si on parle de coryza diphtérique. On est frappé, en effet, dans les collectivités de nourrissons par la fréquence de cette affection qui, malgré une prophylaxie rigoureuse, se développe souvent avec une allure épidémique.

Les Américains, à l'aide de la réaction de Schick, ont cherché la réceptivité du nourrisson à la diphtérie; ils ont obtenu les résultats suivants :

A 3 mois, 15 p. 100 des sujets sont réceptifs;

De 3 à 6 mois, 30 p. 100 » »

De 6 à 7 mois, 56 p. 100 » »

De 7 à 8 mois, 63 p. 100 » »

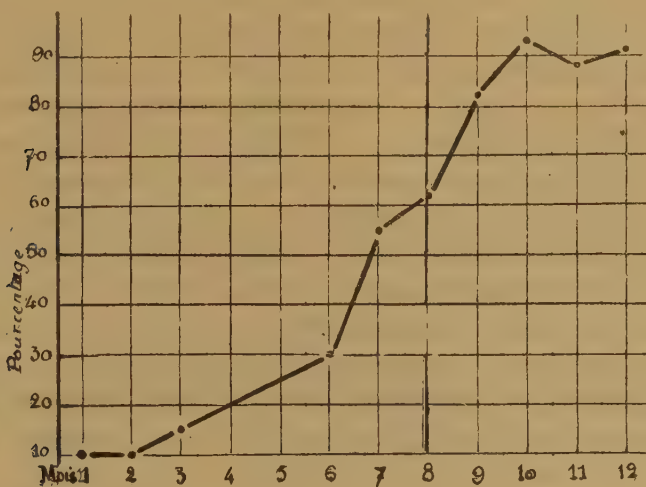
De 8 à 9 mois, 83 p. 100 » »

De 9 à 10 mois, 93 p. 100 » »

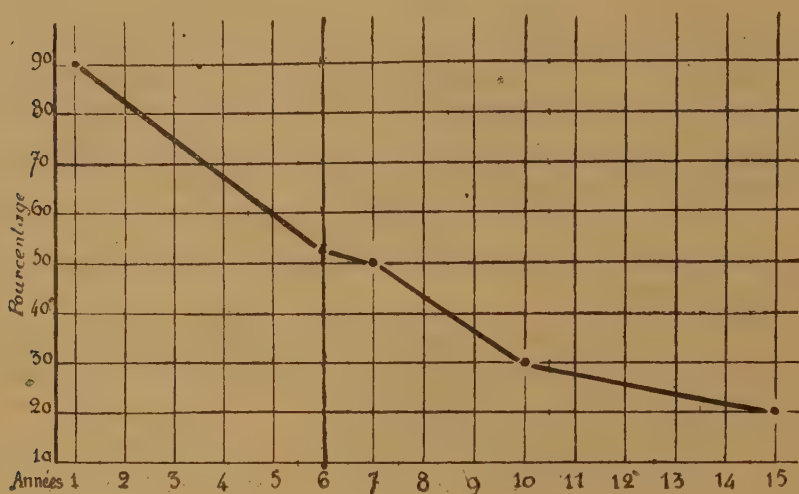
De 10 à 11 mois, 87 p. 100 » »

De 11 à 12 mois, 91 p. 100 » »

et graphiquement représentés par la courbe suivante :



En comparant à ce graphique celui obtenu par la même méthode, mais à des âges plus avancés, on constate que c'est entre 10 et 12 mois que la réceptivité est la plus grande et on voit même que le nourrisson de 7 mois est aussi réceptif que l'enfant de 6 ans.



Par contre, et la réaction de Schick le montre aussi d'une manière évidente, il existe un état réfractaire du nouveau-né, mais c'est une immunité passive, héréditaire et transitoire, pouvant disparaître d'un jour à l'autre.

Sur ce terrain particulièrement favorable à l'infection diphtérique rencontre-t-on souvent le bacille de Loeffler ? Ou, en d'autres termes, existe-t-il de nombreux porteurs de germes dans les collectivités de nourrissons ? P. Ivens et G. Stern, examinant des frottis, trouvent, sur 100 enfants, 75 qui sont porteurs de bacilles diphtéroïdes ou diphtériques, tandis que les cultures donnent une proportion de 57 p. 100 de bacilles diphtéroïdes et 12 p. 100 de bacilles diphtériques.

Dans les crèches, d'après Mayer, un tiers des nourrissons seraient porteurs de germes. Schrædel, à l'École des nourrices de Strasbourg, en trouve 25 p. 100 ; à la Clinique gynécologique de Fribourg, 48 p. 100 ; à la Clinique gynécologique de Giessen,

84 p. 100; enfin, Chevalley relève 100 porteurs de bacilles sur 1.000 enfants de moins de 1 an. La variabilité de ces résultats dépend de plusieurs facteurs qui sont d'ordre épidémique et d'ordre bactériologique. On peut confondre, comme nous l'avons déjà vu, le bacille de Loeffler avec le bacille d'Hoffmann, ou encore avec le bacille pseudo-diphtérique : le bactérium cutis commune, et les résultats obtenus par frottis sont bien moins certains que ceux donnés par cultures. Il faut aussi tenir compte, pour expliquer ces résultats divers, du milieu où vit le nouveau-né. Quoi qu'il en soit, on peut dire, sans crainte d'erreur, que les porteurs de germes diphtériques dans les collectivités de nourrissons sont nombreux et, comme le dit Chevalley, « s'ils sont porteurs de germes, ils ne sont jamais des porteurs de germes sains, mais bien des porteurs en imminence de diphtérie, et cela malgré que la période de diphtérie clandestine ou de pullulation du germe sans accidents généraux puisse atteindre une durée de plusieurs semaines ».

Réceptivité d'un côté et porteurs de germes de l'autre sont les deux principaux facteurs qui expliquent la fréquence des coryzas diphtériques dans les collectivités de nourrissons.

Comment donc réaliser, dans ces conditions, une prophylaxie antidiphtérique ?

La vaccination par l'anatoxine de Ramon a été essayée chez le nourrisson par le docteur Loiseau. Le dosage de l'antitoxine dans le sang n'a pas montré d'augmentation appréciable du pouvoir antitoxique, contrairement à ce qui se passe chez les enfants plus âgés.

Certains auteurs, en particulier Ribadeau-Dumas et Chabrun, se sont proposé de provoquer une immunisation active du nouveau-né et du nourrisson en injectant, avec l'anatoxine, des substances capables de provoquer une réaction locale importante. Ils y sont parvenus en employant, mais à des doses assez fortes, le lait ou le propidon. Cette augmentation réelle du pouvoir antitoxique est surtout importante chez les nourrissons atteints d'infections multiples non diphtériques (grippe, otite, rougeole). Ces observations sont à rapprocher des expériences

de Ramon qui montrent que l'un des moyens pour obtenir la plus forte dose d'antitoxine est de pratiquer les injections d'anatoxine chez les animaux présentant des suppurations étendues et multiples. Mais ces procédés d'immunisation ne peuvent être utilisés chez des nourrissons qui ne présentent aucune suppuration et qui ne sont pas polyinfectés.

C'est pourquoi, cherchant une méthode prophylactique, il vaut mieux, non plus s'adresser directement à l'enfant, mais indirectement par la mère essayer de prolonger l'immunité naturelle du nouveau-né jusqu'au moment où l'anatoxine de Ramon peut être utilement employée.

Normalement, le nouveau-né est immunisé contre la diphtérie. Cette immunité dure les premiers mois; elle est plus ou moins longue suivant les sujets et peut disparaître d'un jour à l'autre. On suppose qu'elle est héritée de la mère. Pour Hirzfeld, cette transmission de la mère à l'enfant serait très complexe; il considère deux groupes de parents, les uns sensibles, les autres résistants à la diphtérie; seuls, les enfants héritant du groupe sanguin résistant, seraient immunisés. Or, Krstitch, parlant de l'immunité antidiphtérique, déclare que les antitoxines du sérum de la mère sont transmises à l'enfant pendant la gestation par voie placentaire, et qu'en plus, le nourrisson bénéficie aussi des antitoxines éliminées par la glande mammaire; ces antitoxines d'origine maternelle sont des antitoxines homologues, se comportant comme si elles étaient produites par l'organisme même de l'enfant. Mais Ribadeau-Dumas, Loiseau et M^{lle} Tisseraud démontrent, en 1925, qu'après injection d'anatoxine chez les femmes enceintes, il existe une très belle élévation du pouvoir antitoxique du sang du cordon et du nouveau-né, mais ce fait dépendant du placenta n'est pas constant. Zoeller, au contraire, la même année, prouve que chez le cobaye on peut immuniser les petits par vaccination maternelle. Enfin, tout récemment, Nattan-Larrier et Richard montrent que les antitoxines hétérologues du sérum antidiphtérique traversent facilement le placenta et c'est ce qui explique la séro-anaphylaxie héréditaire.

Pour les uns, la perméabilité placentaire aux antitoxines est inconstante, mais existe; pour les autres, le placenta est perméable, même aux antitoxines hétérologues. Pourquoi donc ne le serait-il pas aux homologues? Ne constate-t-on pas normalement une immunité antidiphtérique du nouveau-né? Et d'où peut-elle provenir, si ce n'est de la mère?

Il faut donc, pour réaliser une prophylaxie antidiphtérique dans les collectivités de nourrissons :

- 1° Immuniser les mères ou les femmes enceintes;
- 2° Rendre presque obligatoire l'allaitement maternel;
- 3° Surveiller constamment, pour dépister, d'une manière précoce, les manifestations diphtériques larvées ou occultes.

Pour l'immunisation des mères ou des femmes enceintes, il suffit de faire la vaccination par l'anatoxine de Ramon, mais il ne faut injecter que les sujets réceptifs; aussi, la réaction de Schick est-elle indispensable. Seront donc seules vaccinées les mères qui présenteront une réaction de Schick positive. Cette réaction, facile à réaliser, est une intradermo-réaction avec de la toxine diphtérique diluée; il est indispensable de pratiquer une réaction témoin avec cette même toxine diluée et chauffée à 70 degrés centigrades. L'anatoxine s'injectera en trois injections de 1/2 cc., 1 cc. et 1 cc. 1/2 à vingt, quinze jours d'intervalle.

L'allaitement maternel doit être maintenu le plus souvent possible, à moins des contre-indications classiques. Ce second point est fondamental, puisque, par le lait, passent des antitoxines.

Enfin, la surveillance médicale doit être constante. Si un enfant présente un coryza, on doit faire immédiatement un prélèvement et l'examiner pour connaître la nature du microbe. Immédiatement aussi, il faut isoler la mère et l'enfant. Si c'est un coryza diphtérique, on injectera du sérum antidiphtérique purifié (30 cc. à 50 cc.) et on refera une réaction de Schick à la mère avant de lui permettre de revenir à la salle commune; on contrôlera aussi que l'enfant ne soit plus porteur de bacilles de Loeffler. Si une mère présente une angine, même après sa

vaccination ou une réaction de Schick négative, on l'isolera aussi pour examiner la nature de l'angine et pour contrôler par la réaction de Schick sa vaccination ou la négativité de sa première réaction.

C'est par cette méthode simple et pratique que, pendant deux ans, nous avons essayé de faire de la prophylaxie antidiphtérique à la Maison maternelle de Cholet. Cette méthode n'est point parfaite, puisqu'on constate encore quelques très rares coryzas diphtériques, mais elle a l'avantage d'en avoir atténué considérablement le nombre et la gravité. De plus, elle nous a permis de contrôler sur un temps assez long l'efficacité de l'anatoxine de Ramon et la valeur de la réaction de Schick.

ESSAIS DE PROPHYLAXIE ANTIDIPHTÉRIQUE A LA MAISON MATERNELLE DE CHOLET

Dans les dossiers de la Maison maternelle de Cholet, on relève, avant janvier 1928, comme manifestations diphtériques :

En 1924 : Sur 154 entrantes, 14 coryzas chez les enfants.

En 1925 : Sur 99 entrantes, 5 angines diphtériques chez les mères; 13 coryzas diphtériques chez les enfants, *avec un cas mortel.*

En 1926 : Sur 144 entrantes, 6 angines diphtériques chez les mères; 7 coryzas diphtériques chez les enfants.

En 1917 : Sur 165 entrantes, 11 angines diphtériques chez les mères; 20 coryzas diphtériques chez les enfants, *avec un cas mortel.*

En janvier 1928, M. le docteur Rocaz, médecin-chef de Cholet, frappé par le nombre croissant des manifestations diphtériques et la gravité de certains cas, cherche à dépister le bacille de Loeffler et à empêcher ses ravages. On institue dès lors, à la Maison maternelle, les règles suivantes :

1° Chez toutes les entrantes (mères ou femmes enceintes), dès leur arrivée, on pratique une réaction de Schick avec de la toxine diphtérique diluée, délivrée par l'Institut Pasteur municipal de Bordeaux. On fait aussi une réaction témoin (toxine diluée et chauffée);

2° Toutes les femmes qui ont une réaction de Schick positive reçoivent les trois injections d'anatoxiné de Ramon (1/2 cc., 1 cc. et 1 cc. 1/2);

3° Tout coryza ou toute angine est isolé dès son apparition. On isole la mère et l'enfant, chez qui on pratique systématiquement un prélèvement qui est examiné à l'Institut Pasteur municipal de Bordeaux.

Si pour l'enfant la réponse est affirmative, on fait une ou deux injections de sérum et on maintient l'isolement jusqu'à guérison complète (ensemencement de contrôle).

Pour les mères, les cas sont rares, on tient compte des réactions de Schick, des injections d'anatoxine et, là encore, la clinique, aidée par le laboratoire, guide seule la thérapeutique.

En deux ans, nous avons pratiqué 272 réactions de Schick ; 132 furent positives, 140 négatives ; parmi ces dernières, un cinquième environ furent douteuses.

Nous avons donc vacciné, pendant ces deux années, plus de 100 femmes et nous avons pu contrôler ainsi par nous-même les avantages et les inconvénients de l'anatoxine diphtérique chez l'adulte. Un seul inconvénient a attiré notre attention : dans un quart des cas environ, les femmes vaccinées présentent des réactions inflammatoires localisées aux points d'injection, avec quelquefois une élévation de la température (nous avons observé plus de 40 degrés). Mais ces réactions, même les plus violentes, passent en 48 heures sans laisser la plus petite trace.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Madeleine G..., née le 3 mai 1927.

Est à Cholet depuis le mois de mai 1927.

Allaitement maternel jusqu'à 2 mois 1/2, puis allaitement mixte (lait de vache).

Réaction de Bordet-Wassermann négative chez la mère.

La mère n'a eu ni réaction de Schick, ni anatoxine.

En janvier 1928, coryza chez l'enfant; l'ensemencement montre des bacilles diphtériques longs et des staphylocoques.

L'enfant présente en même temps une otite droite suppurée et de la bronchite (température : 39°5).

On injecte 30 cc. de sérum antidiphtérique (20 cc. + 10 cc.); la température tombe, l'oreille ne suppure plus et la guérison du coryza est définitive.

La courbe de poids ascendante jusqu'en octobre reste horizontale jusqu'en janvier (6 kil. 100 en octobre et 6 kil. 400 en janvier). Elle remonte ensuite normalement après la guérison.

OBSERVATION II

Marie D... (mère).

Réaction de Schick négative. Pas d'anatoxine.

Présente, trois mois après, une angine rouge avec température : 37°8. Pas d'adénopathie.

Prélèvement : Bacilles diphtériques longs.

Guérison sans sérum.

Enfant sain.

OBSERVATION III

Élise M... (mère).

Réaction de Schick négative. Pas d'anatoxine.

Allaitement maternel.

Angine rouge cinq mois après. Pas de température. Pas de ganglions.

Prélèvements : 17 juin, cocci + B. D. M. rares ; 21 juin, streptocoques.

Guérison sans sérum.

Enfant sain.

OBSERVATION IV

Louise M... (mère).

Réaction de Schick négative. Pas d'anatoxine.

Allaitement maternel.

Angine rouge avec température : 40°2 sans adénopathie.

Prélèvement : B. D. C. et M.

Guérison sans sérum.

Enfant sain.

OBSERVATION V

(Mixte : Mère et enfant).

Raymond-Pierre D..., né le 2 février 1929.

Réaction de Schick négative chez la mère.

Allaitement maternel.

Le 21 mai 1929, la mère présente une angine pultacée. Prélèvement : B. D. L. + staphylocoques. On isole la mère et l'enfant. On ne fait pas de sérum à la mère. Guérison en quatre jours.

Le 25 mai, l'enfant présente un coryza avec écoulement abondant et excoriation sous la narine droite. Pas de température.

Prélèvement : B. D. L. + staphylocoques. On injecte 30 cc. de sérum.

Guérison, mais éruption sérique douze jours après la dernière injection.

La mère et l'enfant sortent en juillet en parfaite santé.

OBSERVATION VI

Pierre T..., né le 22 janvier 1928.

Allaitement maternel.

Mère avec réaction de Schick douteuse. Pas d'anatoxine.

L'enfant présente, à l'âge de 2 mois, un coryza.

Ensemencement : B. D. M.

On fait deux injections de sérum (20 cc. + 10 cc.). Guérison.

Pas de modification de la courbe de poids.

OBSERVATION VII

Jeanne C... (mère).

Réaction de Schick douteuse le 19 juillet 1928. Pas d'anatoxine.

Angine rouge le 25 septembre 1928.

Prélèvement : B. D. M.

Guérison sans sérum.

Enfant sain.

OBSERVATION VIII

Georges C..., né le 22 mars 1928.

Mère : Réaction de Schick douteuse. Pas d'anatoxine.

Allaitement maternel.

L'enfant présente, à l'âge de 10 mois, une angine blanche cliniquement diphtérique avec une température de 38°8.

On injecte 70 cc. de sérum en quatre jours (20 + 20 + 20 + 10).

Éruption sérique dix jours après la dernière injection.

Prélèvement : 6 janvier 1929, cocci ; 7 janvier, B. D. M. (deuxième examen 36 heures) ; 15 janvier, B. D. M. + staphylocoques.

Guérison après le sérum.

OBSERVATION IX

(Mixte : Mère et enfant).

Jean-Michel F..., né le 4 novembre 1928.

Schick douteux chez la mère. Pas d'anatoxine.

Allaitement maternel.

Le 22 janvier 1929, léger coryza. Prélèvement : Streptocoques.

Mais le 27 janvier, accidents pulmonaires sérieux motivant l'injection de sérum antipneumococcique (20 cc.).

Le 2 mars 1929, la mère a une angine (B. D. M. et L.). Pas de sérum.

Le 5 mars, la température de l'enfant monte à 39 degrés. On constate un écoulement abondant par le nez. Prélèvement : B. D. L. + cocci. On injecte 30 cc. de sérum antidiphthérique. La température tombe et le coryza guérit.

On contrôle par desensemencements successifs la guérison de la mère et de l'enfant.

Pour l'enfant : 3 avril 1929, B. D. L. ; 23 avril, quelques B. D. C. + staphylocoques.

Pour la mère : 3 avril 1929, streptocoques ; 4 avril, B. D. M. (deuxième examen, 36 heures d'étuve) ; 23 avril, streptocoques.

OBSERVATION X

Josette-Fernande L..., née le 25 août 1928.

Entre à Cholet le 6 septembre 1928.

Mère : Réaction de Schick douteuse. Pas d'anatoxine.

Allaitement maternel.

L'enfant présente un coryza sans température le 16 mars.

Ensemencement le 17 mars 1929 : B. D. L.

20 cc. de sérum. Guérison.

Ensemencement de contrôle le 3 avril 1929 : Staphylocoques.

OBSERVATION XI

Nancy G..., née le 4 février 1928.

Allaitement maternel.

Réaction de Schick positive. La mère ne reçoit qu'une injection d'anatoxine (1/2 cc.) et part dans sa famille.

L'enfant présente un coryza avec B. D. C. et M.

20 cc. de sérum. Guérison.

Pas de modification de la courbe de poids.

OBSERVATION XII

(Mère et enfant).

Henri P..., né le 8 avril 1929. Allaitement mixte.

A son entrée à Cholet, la mère fait une angine rouge avec des bacilles diphtériques longs (4 mai 1929). Angine bénigne guérissant sans sérum. Prélèvement le 14 mai 1929 : B. D. C. + staphylocoques.

Le 24 mai, réaction de Schick positive.

Le 29 mai, 1/2 cc. d'anatoxine.

Mais le 5 juin, l'enfant présente un coryza avec des bacilles diphtériques longs + staphylocoques. On lui injecte 20 cc. de sérum. Guérison.

Le 20 juin, 1 cc. d'anatoxine à la mère.

Le 3 août, 1 cc. 1/2 d'anatoxine à la mère.

La mère et l'enfant sortent de Cholet en décembre, n'ayant présenté depuis aucune manifestation diphtérique.

OBSERVATION XIII

Gabrielle L..., née le 10 mars 1929.

Entre à Cholet le 8 avril 1929. Allaitement mixte.

Schick positif le 24 avril. 1/2 cc. d'anatoxine le 8 mai, 1 cc. le 29 mai, 1 cc. 1/2 le 20 juin.

L'enfant présente en mai un coryza paraissant spécifique avec effondrement de la racine du nez. La mère a une réaction de Bordet-Wassermann positive.

Un traitement par le sulfarsénol et des frictions mercurielles n'amènent pas d'amélioration.

On fait un ensemencement le 19 mai : B. D. L.

30 cc. de sérum antidiphtérique (20 + 10). Guérison.

La mère et l'enfant sortent en décembre, n'ayant présenté depuis aucune manifestation diphtérique.

OBSERVATION XIV

Marie-Louise E... (mère).

Présente une réaction de Schick positive.

Estradère

Première injection d'anatoxine le 21 juin 1928.

Deuxième injection d'anatoxine le 2 août 1928.

Le 22 août, la mère a une angine pseudo-membraneuse avec de la température. Isolement et lavage de la gorge. Ensemencement :

B. D. L. et M.

Guérison en huit jours sans sérum.

Troisième injection d'anatoxine le 4 septembre 1928.

L'enfant est en parfait état.

OBSERVATION XV

Joseph C..., né le 3 avril 1929.

Allaitement maternel puis mixte.

Le 24 mai, réaction de Schick de la mère positive.

Le 29 mai, 1/2 cc. d'anatoxine.

Le 23 juin, 1 cc. d'anatoxine.

L'enfant présente le 28 juin un coryza bénin. Prélèvement : Staphylocoques. Au deuxième examen, après 36 heures d'étuve : B. D. C. + staphylocoques.

Pas de traitement. Guérison.

La mère et l'enfant sont encore à Cholet en parfaite santé.

OBSERVATION XVI

Jeanne-Pierrette H..., née le 23 décembre 1928.

Allaitement par la mère qui présente une réaction de Schick positive.

Le 2 février, 1/2 cc. d'anatoxine.

Le 21 février, 1 cc. d'anatoxine.

Le 21 mars, 1 cc. 1/2 d'anatoxine.

Le 17 mars, avant la troisième injection d'anatoxine à la mère, l'enfant présente un coryza (chute de la courbe de poids : — 450 gr.).

Ensemencement : B. D. L.

30 cc. de sérum antidiphthérique amènent la guérison.

Prélèvement de contrôle le 3 avril 1929 : Staphylocoques.

OBSERVATION XVII

(Mixte).

Micheline-Éliane P..., née le 15 novembre 1928.

Allaitement maternel.

Schick + chez la mère le 6 décembre.

1^o 1/2 cc. d'anatoxine le 13 décembre 1928.

2^o 1 cc. d'anatoxine le 4 janvier 1929.

Le 17 janvier, l'enfant présente un coryza.

Prélèvement : B. D. M. et L. + staphylocoques.

50 cc. de sérum (20 + 20 + 10). Guérison.

Mais, le 24 janvier, la mère présente une angine rouge avec grosse adénopathie cervicale droite et température. On fait un ensemencement : cocci. État stationnaire jusqu'au 27 janvier où l'on constate l'apparition d'une fausse membrane sur l'amygdale droite.

Ensemencement : B. D. L. confirmé par un deuxième examen après trente-six heures d'étuve (B. D. L. + staphylocoques).

On injecte 40 cc. de sérum antidiphthérique.

Le 29 au matin, la fausse membrane a nettement diminué, il n'y a plus de température. On fait encore 40 cc. de sérum + adrénaline.

Tout rentre dans l'ordre les jours suivants.

3^o Le 2 février, on fait la troisième injection d'anatoxine (1 cc. 1/2).

Avant cette injection, prélèvement : B. D. L.

La maladie est terminée chez la mère et l'enfant.

Ensemencement chez la mère le 19 février : Streptocoques.

Ensemencement chez l'enfant le 27 février : Staphylocoques.

Une réaction de Schick de contrôle est refaite le 6 mars 1929; elle est négative.

OBSERVATION XVIII

Joséphine P... (mère).

Réaction de Schick positive le 13 juin 1928.

1/2 cc. d'anatoxine le 21 juin.

1 cc. d'anatoxine le 2 août.

1 cc. 1/2 d'anatoxine le 4 septembre.

A une angine rouge le 8 octobre 1928 avec une température de 38°9. Pas d'adénopathie.

1° Prélèvement 10 octobre : Streptocoques.

2° Prélèvement 18 octobre : Streptocoques + B. L. M.

Guérison sans sérum en quinze jours.

L'enfant ne présente pas de manifestation diphtérique.

OBSERVATION XIX

Gabriel-Henri J..., né le 10 juillet 1928.

Entre à Cholet le 4 août 1928. Allaitement mixte.

Mère avec Schick positif. 1/2 cc. d'anatoxine le 4 septembre 1928, 1 cc. le 9 octobre. 1 cc. 1/2 le 8 novembre 1928.

Le 13 janvier 1929, l'enfant présente un coryza avec B. D. M.

On lui injecte 60 cc. de sérum (20 + 20 + 10 + 10).

L'enfant fait de la congestion pulmonaire le 25 janvier.

Le 3 février, ensemencement : B. D. L.

Le 27 février, l'enfant est bien (ensemencement : Staphylocoques); il sort deux mois après en parfaite santé.

OBSERVATION XX

Yves L..., né le 24 octobre 1928.

Allaitement maternel.

Entre à Cholet le 7 novembre 1928.

Schick positif chez la mère et anatoxine le 12 décembre 1928, le 4 janvier 1929, le 2 février 1929.

Coryza chez l'enfant le 12 février 1929 (B. D. L.) avec une température de 38°7; 40 cc. de sérum (20 + 20). Guérison. La température tombe, mais l'enfant reste encore plus d'un mois porteur de germe.

Ensemencements : Le 27 février 1929, B. D. M.; 22 mars 1929, B. D. M. + staphylocoques; 12 mai 1929, cocci.

Nous pouvons classer nos observations, qui représentent la totalité des manifestations diphtériques observées à Cholet en deux ans, de la manière suivante :

1 observation sans réaction de Schick, ni anatoxine : Coryza diphtérique avec otite (B. D. L.) (Obs. I).

4 observations avec réaction de Schick négative : 4 angines chez les mères (2 avec B. D. L.) qui guérissent sans sérum. Un seul coryza (B. D. L.) chez un enfant nourri par sa mère, laquelle a une angine à B. D. L. (Obs. II, III, IV, V).

5 observations avec une réaction de Schick douteuse : Deux angines dont une à B. D. L., guérison sans sérum. Deux coryzas à B. D. L. (un enfant est nourri par sa mère qui a une angine à B. D. L.), un coryza et une angine chez un enfant de 10 mois à B. D. L. (Obs. VI, VII, VIII, IX, X).

3 observations après une injection d'anatoxine. Une angine à B. D. L. Deux coryzas à B. D. L. et un à B. D. C. et M. (Obs. XI, XII, XIII).

4 observations après deux injections d'anatoxine. Deux angines pseudo-membraneuses à B. D. L. chez les mères (une avec injection de sérum antidiphtérique). Trois coryzas, deux à B. D. L., un à B. D. C. (Obs. XIV, XV, XVI, XVII).

3 observations après trois injections d'anatoxine. Une angine rouge chez une mère avec B. D. M. et deux coryzas avec B. D. L. (Obs. XVIII, XIX, XX).

Nous comptons donc deux cas de coryzas diphtériques chez les nourrissons après immunisation maternelle complète par trois injections d'anatoxine. Encore faut-il remarquer que dans un cas le coryza s'est déclaré dix jours après la troisième injection.

Comparons maintenant nos résultats aux statistiques existant avant l'emploi de l'anatoxiné.

On trouve :

Pour 1924 : 9 p. 100 de coryzas ;

Pour 1925 : 5 p. 100 d'angines, 13 p. 100 de coryzas ;

Pour 1926 : 4,15 p. 100 d'angines, 4,85 p. 100 de coryzas ;

Pour 1927 : 6,6 p. 100 d'angines, 12 p. 100 de coryzas,

et pour 1928 et 1929, si nous comptons comme diphtériques toutes nos observations :

3,5 p. 100 d'angines et 4,41 p. 100 de coryzas.

Mais si nous faisons un pourcentage des *coryzas diphtériques* après immunisation maternelle *complète* (trois injections), nous trouvons : **1,51 p. 100.**

Nous pouvons donc conclure que l'anatoxine diphtérique de Ramon, en immunisant la mère, a aussi une influence sur le nourrisson et que cette vaccination doit être à la base de la prophylaxie antidiphtérique dans les collectivités de nourrissons.

CONCLUSIONS

1° La fréquence et la gravité de la diphtérie chez le nourrisson commandent une prophylaxie rigoureuse.

2° Des différentes méthodes d'immunisation, une seule est à retenir actuellement : c'est la vaccination par l'anatoxine de Ramon. Or, elle est inactive chez le nourrisson.

3° Une prophylaxie de la diphtérie dans les collectivités de nourrissons doit comprendre :

- a) L'isolement et la surveillance des malades et des suspects (en vigueur dans la plupart des collectivités);
- b) La vaccination par l'intermédiaire de la femme enceinte ou de la nourrice si l'on admet que les antitoxines traversent le placenta ou la glande mammaire;
- c) La réaction de Schick, malgré une interprétation délicate, est indispensable pour ne vacciner que les sujets réceptifs.

4° Nos résultats montrent une diminution, considérable des cas de diphtérie chez les nourrissons après les vaccinations maternelles : de 1,51 p. 100 (moyenne des années 1928 et 1929, vaccination) contre 9,91 p. 100 (moyenne des années 1924-1925-1926-1927).

5° La prophylaxie de la diphtérie dans les collectivités de nourrissons par la recherche et la vaccination des mères réceptives (réaction de Schick et vaccination à l'anatoxine de Ramon) a donc donné des résultats favorables, puisque la proportion des coryzas diphtériques des nourrissons s'est abaissée et réduite au sixième de ce qu'elle était avant l'application des mesures prophylactiques.

Vu : <i>Le Doyen,</i>	VU, BON A IMPRIMER :
C. SIGALAS.	<i>Le Président,</i>
	G. DUBREUIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 15 janvier 1930.
Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

- AUFREVILLE DE LA SALLE (D'). — La lutte contre la diphtérie à Casablanca. *Journal de médecine de Bordeaux*, janvier 1926.
- BLECHMANN et CHEVALLEY. — L'angine diphtérique chez le nouveau-né et dans les premiers mois de la vie. *Le Nourrisson*, 1922, p. 44.
- Diphtérie extensive mortelle chez un enfant de 1 mois ayant présenté, dix jours auparavant, une réaction de Schick négative. *Bull. Soc. de pédiatrie de Paris*, séance du 18 octobre 1921, p. 259.
- BOECKEL (M.-L. VAN). — Rapport sur les renseignements et les résultats acquis en Belgique concernant les diverses méthodes d'immunisation artificielle active contre la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1928, n° 9, p. 1098.
- BORDET. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Masson, 1920.
- BRINDEAU. — A propos d'une petite épidémie de diphtérie chez le nouveau-né. *Bull. de l'Académie de médecine*, 18 octobre 1921, p. 191.
- BRUCHON. — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine dans les écoles de Besançon. Thèse de Paris, 1927.
- CAMUS. — Vaccination antidiphtérique à l'Académie. *Quinzaine médicale*, novembre 1929.
- CASSOUTE. — La séro-résistance de certaines diphtéries actuelles. *Bull. Soc. de pédiatrie de Paris*, séance du 19 mars 1922, p. 159.

- CASSOUTE et MONTUS. — La pseudo-diphtérie du nourrisson. *Bull. Soc. de pédiatrie de Paris*, séance du 10 juillet 1928, p. 361.
- CASTAIGNE. — *Journal médical français*, numéro consacré à la diphtérie, octobre 1926.
- CHEVALLEY (Marc). — Recherches sur la diphtérie du nouveau-né et du nourrisson. *Le Nourrisson*, janvier 1923, p. 33.
- Études sur la diphtérie du nouveau-né et du nourrisson. Thèse de Paris, 1922.
- CRUCHET et CANTORNÉ. — Traitement de la diphtérie par la sérothérapie à hautes doses. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales*, 7 août 1927.
- DARRÉ-LOISEAU. — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 16 mai 1924, t. XLVIII, p. 729.
- Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 3 avril 1925, t. XLIX, p. 565.
- DELATER et ZOELLER. — Technique de la réaction de Schick. *Presse médicale*, 13 mars 1926.
- DESSART (J.). — La protection contre les maladies contagieuses, et notamment la diphtérie, dans les immeubles pour familles nombreuses. Thèse de Paris, 1928.
- DUCHON. — Diphtérie sans fausses membranes et mortalité du premier âge à l'Hospice des Enfants assistés. *Paris médical*, 19 février 1927.
- DUFOURT. — Sur le rôle nouvellement accordé au bacille diphtérique dans la genèse des broncho-pneumonies. *Lyons médical*, 24 juillet 1927.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Traitement des porteurs de germes diphtériques. *Journal médical français*, 1927.
- FINAT (Germaine). — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine dans les milieux hospitaliers. Thèse de Paris, 1926.
- FITZ-GERALD (J.-G.). — L'anatoxine diphtérique dans la prévention de la diphtérie au Canada. *Annales de l'Institut*, septembre 1928, n° 9, p. 1089.
- FLANDIN. — Deux expériences en grand de la vaccination contre la

diphtérie par l'anatoxine. Soc. méd. des hôp., 30 avril 1926, p. 691.

GAUTIER. — La diphtérie à l'Hôpital Trousseau en 1909. Thèse de Paris, 1909-1910.

GERVAISE. — Du rôle et de la fréquence des infections pneumococ-
ciques au cours de l'épidémie de diphtérie de l'hiver 1926-
1927. Thèse de Paris, 1927.

GONIONDSKY. — Quelques notes sur l'histoire clinique de la diphtérie
chez le nouveau-né. Thèse de Paris, 1909-1910.

GUÉRIN. — Vaccinations préventives contre la diphtérie. *Journal de
méd. de Bordeaux*, 10 octobre 1927.

HOUB (H. D'). — Étude sur la vaccination antidiphtérique. Thèse de
Paris, 1923.

KRSTITCH. — A propos de la diphtérie de la mère et du nourrisson.
Thèse de Bordeaux, 1922-1923, n° 115.

LAFFAILLE. — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon.
Thèse de Paris, 1928.

LECONTE (H.). — La prophylaxie actuelle de la diphtérie. Thèse de
Paris, 1928.

LEREBOULLET. — La diphtérie. *Précis de pathologie médicale.*

— La diphtérie chez les vaccinés. *Monde médical*, 1^{er} janvier 1930.

— La lutte contre la diphtérie. *La Médecine internationale*,
novembre 1929, p. 427.

— Le traitement actuel de la diphtérie. *Soc. de pédiatrie de Paris*,
séance du 19 mars 1929, p. 135.

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et GOURNAY. — Les résultats de la
vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *Soc.
méd. des hôp. de Paris*, 30 avril 1926, p. 683.

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et LELONG. — L'anatoxi-réaction chez
l'enfant. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, t. XLVIII, p. 1378.

LEREBOULLET et JOANNON. — La réaction de Schick. *Paris médical*,
2 juin 1923.

— Immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospi-
talier. Société de biol., mars 1924; *Paris médical*, octobre
1924.

— Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine.

- Allergie diphtérique et réactions locales. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 juillet 1924, t. XLVIII, p. 1123.
- LEREBOULET et JOANNON. — Mécanisme de l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. *Paris médical*, décembre 1924.
- LEREBOULET, JOANNON et BOULANGER-PILET. — L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie. *Presse médicale*, 15 août 1925; *Médecine infantile*, septembre 1925.
- LESNÉ. — A propos de la séro-prévention et de la sérothérapie antidiphtérique par l'antitoxine purifiée de l'Institut Pasteur et de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 avril 1926, p. 689.
- Rapidité de diffusion dans l'organisme de l'antitoxine diphtérique introduite par voie parentérale. *Arch. méd. des enfants*, août 1924, p. 457.
- Application de la diphtérino-réaction à l'étude de l'immunité antidiphtérique passive chez l'enfant. *Arch. de méd. des enfants*, août 1924, p. 449.
- LYON (G.). — La prophylaxie et le traitement actuel de la diphtérie. *Bulletin médical*, 22 février 1928, p. 203.
- MARFAN. — Diagnostic des angines. *Journal des praticiens*, n^{os} 12-13, 23 et 30 mars 1929.
- MARIE (P.-L.). — Vaccination antidiphtérique. *Presse médicale*, 28 février 1925.
- MARTIN. — Rapport sur l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. *Bull. de l'Académie de médecine*, 29 avril 1924.
- MARTIN, LOISEAU et LAFFAILLE. — La vaccination par l'anatoxine. *Pédiatrie*, novembre 1928, p. 253.
- Essais d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 12 juin 1925, t. XLIX, p. 885.
- L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine chez l'homme (1923-1928). *Annales de l'Inst. Pasteur*, septembre 1928, n^o 9, p. 1010.
- MINET. — Diphtéries larvées et latentes. Diphtéries séro-résistantes. *Pédiatrie*, juillet 1929, p. 174.
- MOZER (Marius), MOZER (G.) et ECOFINO. — Trois années de pratique

- de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'Hôpital maritime de Berck. *Pédiatrie*, décembre 1928, p. 307.
- MUSSY (G.). — Recherches statistiques sur la diphtérie à Lyon (1901 à 1905). Thèse de Lyon, 1905-1906.
- NATTAU (L.), LARRIER et RICHARD (L.). — Perméabilité du placenta au complexe sérum-antitoxine. Soc. de biol., séance du 16 novembre 1929; *Gaz des hôp.*, 11 décembre 1929.
- NOURY. — Contribution à l'étude des vaccinations associées. Thèse de Paris, 1928.
- PÉLISSIER. — La vaccination antidiphtérique. *Le Médecin chez lui*, février 1929.
- PÉRIVIER. — De l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. Thèse de Paris, 1925.
- PETER. — *Leçons de clinique médicale*, t. III, 1893.
- RAMON. — A propos d'une hypothèse sur l'origine et la nature des antitoxines et des anticorps en général. *Compte rendu Soc. de biologie*, séance du 26 octobre 1929, n° 28, p. 381.
- Essais sur l'immunité antitoxique. Contribution à l'étude de l'origine et de la nature des antitoxines. *Compte rendu Soc. de biologie*, séance du 19 octobre 1929, n° 27, p. 287.
 - L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés, ses applications. *Annales de l'Institut Pasteur*, septembre 1928, n° 9, p. 959.
 - Des anatoxines. *Compte rendu de l'Académie des sciences*, 23 avril 1924.
 - Les anatoxines. *Paris médical*, 6 décembre 1924.
 - Sur la production d'antitoxine diphtérique. *Compte rendu Soc. de biologie*, 1925, n° 26, p. 506.
- RAMON, NOUREDDINE (O.) et ERBER (B.). — Essais comparatifs sur l'immunité antitoxique chez les animaux sensibles ou naturellement réfractaires à l'intoxication diphtérique. Séance de la Soc. de biologie, 27 juillet 1928.
- RENAULT (Jules). — A propos du vœu de l'Académie de médecine sur la vaccination antidiphtérique. *Bull. de l'Académie de médecine*, 13 mars 1929.
- Vaccination antidiphtérique. *Pédiatrie*, avril 1928, p. 95.
- RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN. — L'immunisation active du nourris-

- son contre la diphtérie. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 juillet 1926, p. 1350.
- RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN. — Sur la fréquence et l'importance de l'infection diphtérique chez le nourrisson. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 février 1927.
- La diphtérie nasale du nourrisson. Difficultés du diagnostic. *Bull. Soc. de pédiatrie*, séance du 17 janvier 1928, p. 33.
- RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU et TISSERAUD (M^{lle}). — Élévation du taux de l'antitoxine dans le sang après vaccination maternelle. *Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, t. XLIX, p. 1124, séance du 17 juillet 1925.
- ROCAZ. — De l'adénoïdite diphtérique. *Soc. méd. de Bordeaux*, 1902.
- Diphtérie primitive de l'amygdale pharyngienne. *Archives de méd. des enfants*, 1905.
- Angine diphtérique. *La pratique des maladies des enfants*, t. II, p. 185.
- Sur une variété de mort subite dans la diphtérie. *Gaz. hebdomadaire des sciences méd. de Bordeaux*, 16 novembre 1902.
- RUELLE. — L'état réfractaire du nourrisson à la diphtérie. *Art médical*, 1926, p. 31.
- TROUSSEAU. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu, 1877.
- ZOELLER. — La vaccination antidiphtérique des très jeunes sujets. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, séance du 31 juillet 1923, p. 1918.
- La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Bull. de l'Académie de médecine*, 9 mars 1926.
- La pratique de la vaccination par l'anatoxine diphtérique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 7 mai 1926, p. 726.
- La vaccination contre la diphtérie; ses conditions biologiques. *Presse méd.*, 19 mai 1927, n° 40.
- La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. *Presse méd.*, 26 mai 1926, n° 42.
- ZOELLER et RAMON. — La vaccination par voie nasale. La rhino-vaccination antitoxique. *Presse méd.*, 27 août 1927.

